

PCT

世界知的

国際

特許協力条約に基づい



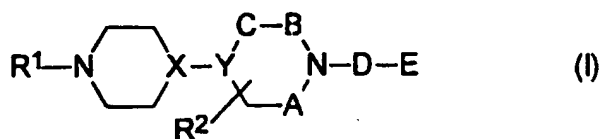
WO 9602503A1

Best Available Copy

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 211/58, 401/04, 401/06, 401/14, 405/14, A61K 31/445, 31/495</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO96/02503</p> <p>(43) 国際公開日 1996年2月1日(01.02.96)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01419 (22) 国際出願日 1995年7月17日(17.07.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/163506 1994年7月15日(15.07.94) JP 特願平7/135514 1995年6月2日(02.06.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 片野清昭(KATANO, Kiyosaki)[JP/JP] 大内章吉(OHUCHI, Shokichi)[JP/JP] 三浦知明(MIURA, Tomoaki)[JP/JP] 股染永紀(SHITARA, Eiki)[JP/JP] 清水昌郎(SHIMIZU, Masaro)[JP/JP] 八重樫和恵(YAEGASHI, Kazuo)[JP/JP] 大倉直人(OHKURA, Naoto)[JP/JP] 磯村泰子(ISOMURA, Yasuko)[JP/JP] 飯田博之(IIIDA, Hiroyuki)[JP/JP]</p> </td> <td style="width: 55%; vertical-align: top; border: none;"> <p>石川みどり(ISHIKAWA, Midori)[JP/JP] 浅井賢二(ASAI, Kenji)[JP/JP] 初芝恵実子(HATSUSHIBA, Emiko)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p style="text-align: right;">国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01419 (22) 国際出願日 1995年7月17日(17.07.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/163506 1994年7月15日(15.07.94) JP 特願平7/135514 1995年6月2日(02.06.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 片野清昭(KATANO, Kiyosaki)[JP/JP] 大内章吉(OHUCHI, Shokichi)[JP/JP] 三浦知明(MIURA, Tomoaki)[JP/JP] 股染永紀(SHITARA, Eiki)[JP/JP] 清水昌郎(SHIMIZU, Masaro)[JP/JP] 八重樫和恵(YAEGASHI, Kazuo)[JP/JP] 大倉直人(OHKURA, Naoto)[JP/JP] 磯村泰子(ISOMURA, Yasuko)[JP/JP] 飯田博之(IIIDA, Hiroyuki)[JP/JP]</p>	<p>石川みどり(ISHIKAWA, Midori)[JP/JP] 浅井賢二(ASAI, Kenji)[JP/JP] 初芝恵実子(HATSUSHIBA, Emiko)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p style="text-align: right;">国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01419 (22) 国際出願日 1995年7月17日(17.07.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/163506 1994年7月15日(15.07.94) JP 特願平7/135514 1995年6月2日(02.06.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 片野清昭(KATANO, Kiyosaki)[JP/JP] 大内章吉(OHUCHI, Shokichi)[JP/JP] 三浦知明(MIURA, Tomoaki)[JP/JP] 股染永紀(SHITARA, Eiki)[JP/JP] 清水昌郎(SHIMIZU, Masaro)[JP/JP] 八重樫和恵(YAEGASHI, Kazuo)[JP/JP] 大倉直人(OHKURA, Naoto)[JP/JP] 磯村泰子(ISOMURA, Yasuko)[JP/JP] 飯田博之(IIIDA, Hiroyuki)[JP/JP]</p>	<p>石川みどり(ISHIKAWA, Midori)[JP/JP] 浅井賢二(ASAI, Kenji)[JP/JP] 初芝恵実子(HATSUSHIBA, Emiko)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p style="text-align: right;">国際調査報告書</p>			
<p>(54) Title : NOVEL COMPOUND HAVING PLATELET AGGREGATION INHIBITOR EFFECT</p> <p>(54) 発明の名称 血小板凝集阻害作用を有する新規化合物</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(III)</p> </div> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A compound represented by general formula (I) and having a platelet aggregation inhibitor effect and pharmacologically acceptable salt and solvate thereof, wherein A, B and C represent each CH₂ or C=O; X and Y are different from each other and represent CH or N; D represents -(CH₂)_k- or -(CH₂)_m-CO-, wherein k represents an integer of 1 to 4, and m represents an integer of 0 to 3; E represents group (II) or (III), wherein n represents an integer of 1 to 3, Z represents -W-(CH₂)_p-COOR³, W represents -O- or a bond, p represents an integer of 1 to 4, and R³ represents hydrogen, lower alkyl or an ester residue eliminable under physiological conditions; R¹ represents hydrogen or lower alkyl; and R² represents hydrogen or lower alkyl.</p>				

(57) 要約

血小板凝集阻害作用を有する、下記の一般式 (I) で表される化合物並びにその薬理学上許容される塩および溶媒和物が開示されている。



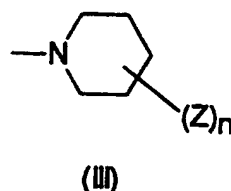
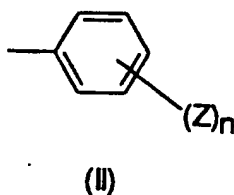
[上記式中、

A、B、およびCはCH₂またはC=Oを表し、

XおよびYは互いに異なってCHまたはNを表し、

Dは基-(CH₂)_k-または-(CH₂)_m-CO-を表し(ここで、kは1~4の整数を表し、mは0~3の整数を表す)、

Eは、下記の基(II)または基(III)を表し、



(ここで、nは1~3の整数を表し、Zは基-W-(CH₂)_p-COOR³を表し、ここで、Wは-O-または結合を表し、pは1~4の整数を表し、そしてR³は水素原子、低級アルキル、または生理的条件下で除去され得るエステル残基を表す)、そしてR¹は水素原子または低級アルキル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基を表す]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GU	ギンネー	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

— 1 —

明 細 書

血小板凝集阻害作用を有する新規化合物

発 明 の 分 野

本発明は、血小板の凝集を阻害する含窒素複素環化合物誘導体、並びに、これらの少なくとも一種を有効成分として含有してなる血栓性の疾患の治療および予防に有効な医薬組成物に関する。

背 景 技 術

食生活の変化、高齢者人口の増加にともない、循環器系疾患が増加しており、その疾患の五割前後は血栓が原因であると見られている。

生体内における血栓の生成には血漿成分の血小板が大きく関与している。このため血栓性疾患の治療および予防には、血小板機能を抑制し血小板の凝集を阻害する薬剤、例えばシクロオキシゲナーゼを抑制するアスピリン、アデニルサイクラーズを活性化するチクロピジン等が臨床の場で使用されている。

近年、血小板膜上の糖蛋白の解析が進み、GPIIb/IIIaと呼ばれる膜糖蛋白がフィブリノーゲンの受容体として機能していることが解明された。従って、このGPIIb/IIIaに対する拮抗剤が新しい作用機作を持つ血小板凝集阻害剤として上記血栓性疾患の治療および予防に有効であることが期待されるに至っている (Trends in Pharmacological Science、13巻、413ページ、1992年)。本拮抗作用を有する化合物としては、モノクローナル抗体 (Ann. New York Acad. Sci., 614巻、193ページ、1991年)、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸からなるトリペプチド誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、2040ページ、1992年)、アミジノフェニル誘導体 (J. Med. Chem., 35巻、4393ページ、1992年、特開平4-264068号、特開平4-334351号、EP48

3667、EP502536、EP525629、EP529858、EP537980、WO9307867。WO9402472) およびチロシン誘導体(J. Med. Chem., 35巻, 4640ページ, 1992年)、ピペリジン誘導体(EP512831、EP540334、EP578535)等が知られている。

一方で、血栓性疾患の治療剤および予防剤としては、出血などの副作用がなく、作用選択性の高い薬剤の開発が望まれているといえる。

発明の概要

本発明者等は、今般ある種の化合物がGP11b/IIIa拮抗作用を有することを見いだした。

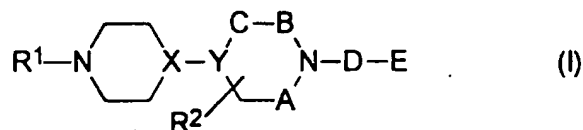
従って本発明は、血小板凝集阻害作用を有する新規な化合物の提供をその目的としている。

また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を含有してなる、医薬組成物の提供をその目的としている。

また本発明は、上記作用を有する新規な化合物を投与することを含んでなる、
血栓性疾患の治療または予防法の提供をその目的としている。

さらに本発明は、血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための上記作用を有する新規な化合物の使用の提供をその目的としている。

本発明による化合物は、下記一般式（I）で表される化合物並びに薬理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物、である。



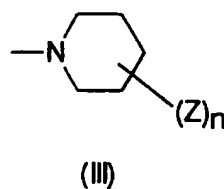
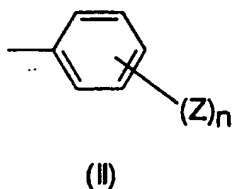
[上記式中、

A、B、およびCは CH_2 または $\text{C}=\text{O}$ を表し、

XおよびYは互いに異なってCHまたはNを表し、

Dは基 $-(\text{CH}_2)_k-$ または $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ を表し（ここで、kは1～4の整数を表し、mは0～3の整数を表す）、

Eは、下記の基(II)または基(III)を表し、



(ここで、nは1～3の整数を表し、Zは基 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}^3$ を表し、ここで、Wは $-\text{O}-$ または結合を表し、pは1～4の整数を表し、そして R^3 は水素原子、低級アルキル、または生理的条件下で除去され得るエステル残基を表す)、そして

R^1 は水素原子または低級アルキル基（この低級アルキル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、またはイミノ基、もしくは低級アルキル基置換-2-オキソジオキソール-4-イル基で置換されていても良い）を表し、

R^2 は水素原子、低級アルキル基（この低級アルキル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）、フェニル基（このフェニル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）、または

フェニル低級アルキル基（このフェニル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い）を表す。]

発明の具体的説明

一般式（I）の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」という語は、直鎖あるいは分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキル基であることを意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいうものとする。さらに、「ハロアルキル」という語は、その中の一以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味するものとする。

式（I）において、A、B、およびCは CH_2 または $\text{C}=\text{O}$ を表す。本発明の好ましい態様によれば、Aが $\text{C}=\text{O}$ を表し、他が CH_2 を表す化合物が好ましい。また別の態様によれば、A、B、またはCのいずれか二つが $\text{C}=\text{O}$ を表し、残りの一つが CH_2 を表す化合物が好ましい。

式（I）においてXおよびYは互いに異なってCHまたはNを表す。XがCHを表し、YがNを表す化合物が好ましい。

式（I）においてDは基 $-(\text{CH}_2)_k-$ （ここで、kは1～4の整数、好ましくは1または2を表す）または基 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ （ここで、mは0～3の整数、好ましくは1～3の整数、より好ましくは1または2を表す）を表すが、好ましくは基 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ であり、より好ましくは $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ である。

Eは上記した基（II）または基（III）を表す。基（II）および基（III）において、nは好ましくは1または2を表す。すなわち、置換基Zの数は1または2で

あるのが好ましい。またその置換位置はDに対して、パラ位またはメタ位が好ましい。

Zが表す基 $-W-(CH_2)_p-COOR^3$ において、Wは好ましくは $-O-$ を表す。また、pは好ましくは1または2を表す。 R^3 は好ましくは水素原子または C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、または*t*-ブチル）を表す。さらに R^3 が表す生理学的条件下で除去され得るエステル残基の好ましい例としては、ピバロイルオキシメチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基などが挙げられる。

式(I)において、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を表す。ここで、この低級アルキル基の1以上の水素は置換されていても良く、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素、臭素、フッ素原子）、アミノ基、低級アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、またはイミノ基、もしくは5-低級アルキル基置換-2-オキソジオキサール-4-イル基が挙げられる。

R^2 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、またはフェニル低級アルキル基を表す。ここで、この低級アルキル基の1以上の水素は置換されていても良く、その置換基の具体例としては水酸基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素、臭素、フッ素原子）、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ）、低級アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、または低級アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル）等が挙げられる。また、フェニル基の1以上の水素原子

は置換されていても良く、その置換基の具体例としては、水酸基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素、臭素、フッ素原子）、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ）、低級アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、低級アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル）、またはハロ低級アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル）等が挙げられる。更に、フェニル低級アルキル基（好ましくは、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル）のフェニル基部分の1以上の水素原子は置換されていても良く、その置換基の具体例としては、水酸基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素、臭素、フッ素原子）、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ）、低級アルキルアミノ基（好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、低級アルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル）、またはハロ低級アルキル基（好ましくは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル）等が挙げられる。

式(I)で表される化合物の好ましい具体例としては、

[[4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] -*o*-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸、

[[4- [[4- (ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] アセチル] -*o*-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸、

4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸、

ジエチル 〔〔４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２－オキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕－ｏ－フェニレン〕ジオキシ〕ジアセテート、

n-ブチル ４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，６－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシアセテート、

４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，６－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシ酢酸、

n-ブチル ４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシアセテート、

４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシ酢酸、

n-ブチル ４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシアセテート、

４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシ酢酸、

n-ブチル ４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２－オキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシアセテート・二塩酸塩、および

エチル ４－〔〔４－（ピペリジン－４－イル）－２－オキソピペラジン－１－イル〕アセチル〕フェノキシアセテート

が挙げられる。

本発明による化合物はその塩とすることができる。このような塩としては薬理學上許容される非毒性塩が挙げられる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩などの酸付加塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は、また、その溶媒和物とすることができる。好ましい溶

媒和物としては、水和物、エタノール和物が挙げられる。

一般式 (I) の化合物の合成

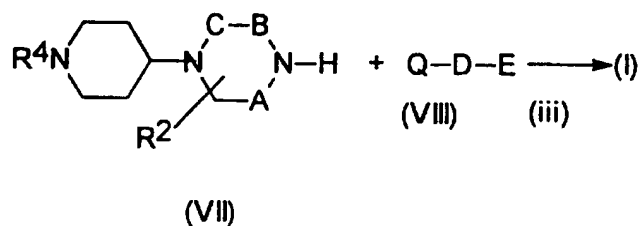
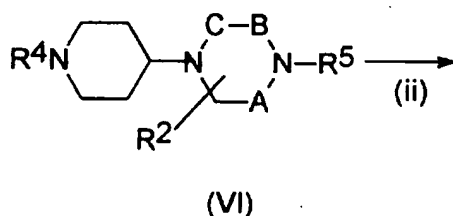
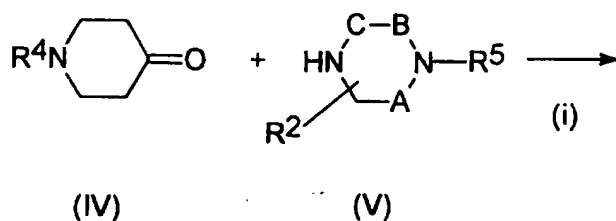
本発明による化合物は次に示す方法により合成することができる。

また、下記の合成法の中で用いられるアミノ基の保護基としてはペプチド合成に用いられる通常の保護基が使用でき、その好ましい例としては *t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。またカルボキシ基の保護基としてはペプチド合成に用いられる通常の保護基が使用でき、その好ましい例としてはメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、アリル基、ベンズヒドリル基等が挙げられる。

方法 (A)

式 (I) の化合物であって、XがCHを、YがNを表す化合物は下記のスキームAに従って製造することができる。

スキーム A



(上記スキーム中、

R^4 は R^1 または保護されたアミノ基を表し、

R^5 は水素原子またはアミノ基の保護基を表すが、 R^4 とは異なった基を表し、

Q はハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、またはアリースルホニルオキシ基 (例えば、p-トルエンスルホニルオキシ) を表し、

A、B、C、 R^2 、D、Z および n は前記式 (I) で定義された意味を表す。)

工程 (i) において、式 (IV) の化合物と、式 (V) の化合物とを、反応に關与

しない溶媒（例えば、THF、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン、DMF）中で還元的にアルキル化反応させ、式（VI）の化合物を得る。この還元的アルキル化に用いられる試薬としては水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムのような水素化金属試薬、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした接触還元等が挙げられる。反応は0.5～48時間、好ましくは1～24時間、-20～100℃、好ましくは0～70℃で行うことができる。

工程（ii）において、得られた式（VI）の化合物のR⁵がアミノ基の保護基の場合、その保護基を除去する。

次いで、工程（iii）において、式（VII）の化合物と、式（VIII）の化合物とを、塩基の存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、THF、トルエン、キシレン、1, 2-ジクロロエタン、DMF、ジオキサン）中で反応させ、必要により保護基を除去することにより式（I）の化合物を合成することができる。塩基としては金属ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、水素化リチウム、ナトリウムアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、n-ブチリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。更に相間移動触媒（例えば、テトラアルキルアンモニウムハライド）を塩基と共に用いても良い。反応は、0.5～72時間、好ましくは0.5～36時間で、-80～150℃、好ましくは-50～120℃で行うことができる。

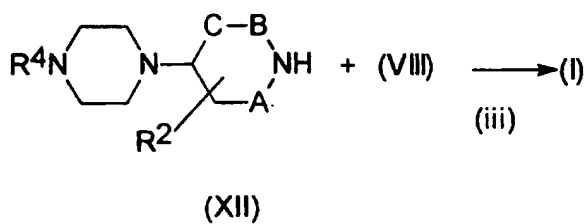
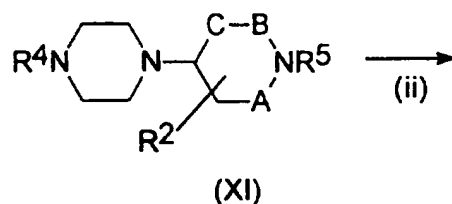
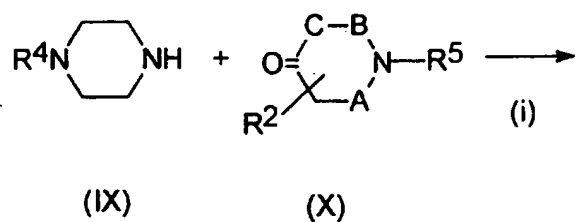
式（V）で表される化合物はBull. Chem. Soc. Jap., 46巻、3612ページ（1973年）、EP529858などの記載に準じて合成することができる。

方法（B）

式（I）の化合物であって、XがNを、YがCHを表す化合物は下記のスキーマ

ム B に従って製造することができる。

スキーム B



(上記スキーム中、

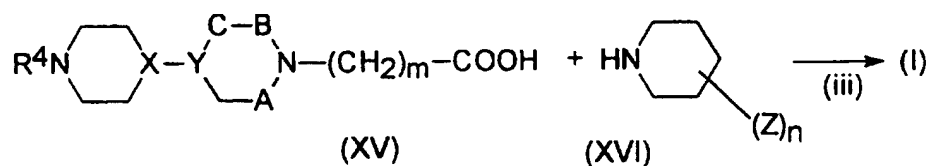
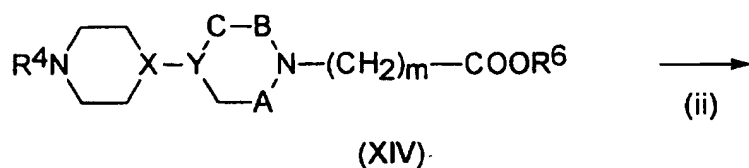
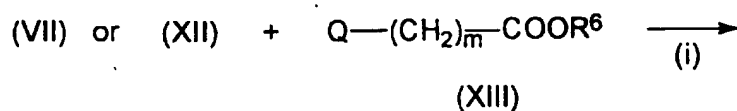
R^4 および R^5 はスキーム A で定義された意味を表し、

A、B、C、および R^2 は前記式 (I) で定義された意味を表す。)

工程 (i) における式 (IX) の化合物と、式 (X) の化合物の反応は、スキーム A の工程 (i) の反応条件に準じて実施することができる。更に、工程 (ii) および (iii) の反応は、スキーム A の工程 (ii) および (iii) の反応に準じて実施することができる。

方法 (C)

式 (I) の化合物であって、Z が基 (III) を表す化合物は下記の製造法によっても製造することができる。

スキーム C

(上記スキーム中、

R^6 は R^3 またはカルボキシル基の保護基を表し、

A、B、C、m、Z、および n は前記式 (I) で定義された意味を表し、

R^4 はスキーム A で定義された意味を表す)

工程 (i) において、式 (VII) の化合物または式 (XII) の化合物と、式 (XIII) の化合物との反応は、スキーム A における工程 (iii) の反応に準じて、塩基の存在下実施することができる。

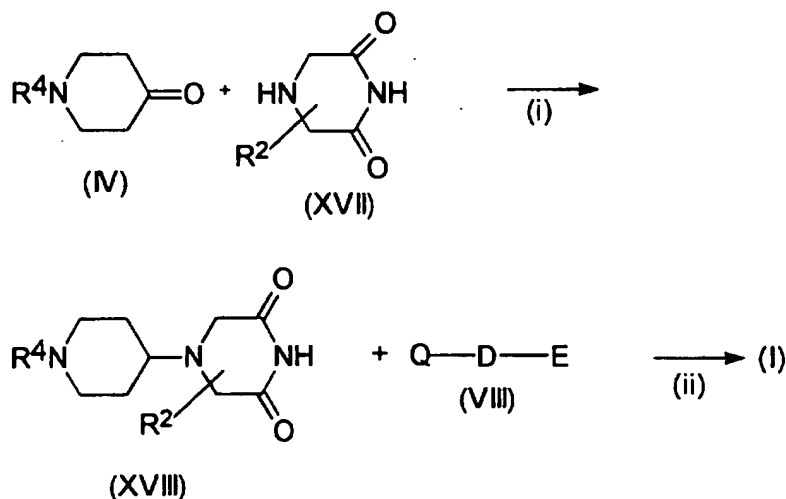
工程 (ii) において、得られた式 (XIV) の化合物の R^6 がカルボキシル基の保護基である場合、その保護基を除去する。

次いで、工程 (iii) において、式 (XV) の化合物と、式 (XVI) の化合物とを、カルボン酸活性化剤の存在下反応させ、アミド結合を形成する。カルボン酸の活性化試薬としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。

方法 (D)

式 (I) の化合物であって、XがCHを、YがNを表し、AおよびBがC=Oを表し、CがCH₂を表す化合物は下記の製造法によっても製造することができる。

スキーム D



(上記スキーム中、R⁴はスキームAで定義された意味を表す)

工程 (i) において、式 (IV) の化合物と式 (XVII) の化合物とを、酸の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、THF、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、DMF）中で還元的にアルキル化反応させ、式 (XVIII) の化合物を得る。この還元的アルキル化に用いられる試薬としては、

スキームAの工程 (i) で用いられるものが挙げられる。反応は、0.5～48時間、好ましくは1～24時間で、-20～100℃、好ましくは0～70℃で行うことができる。

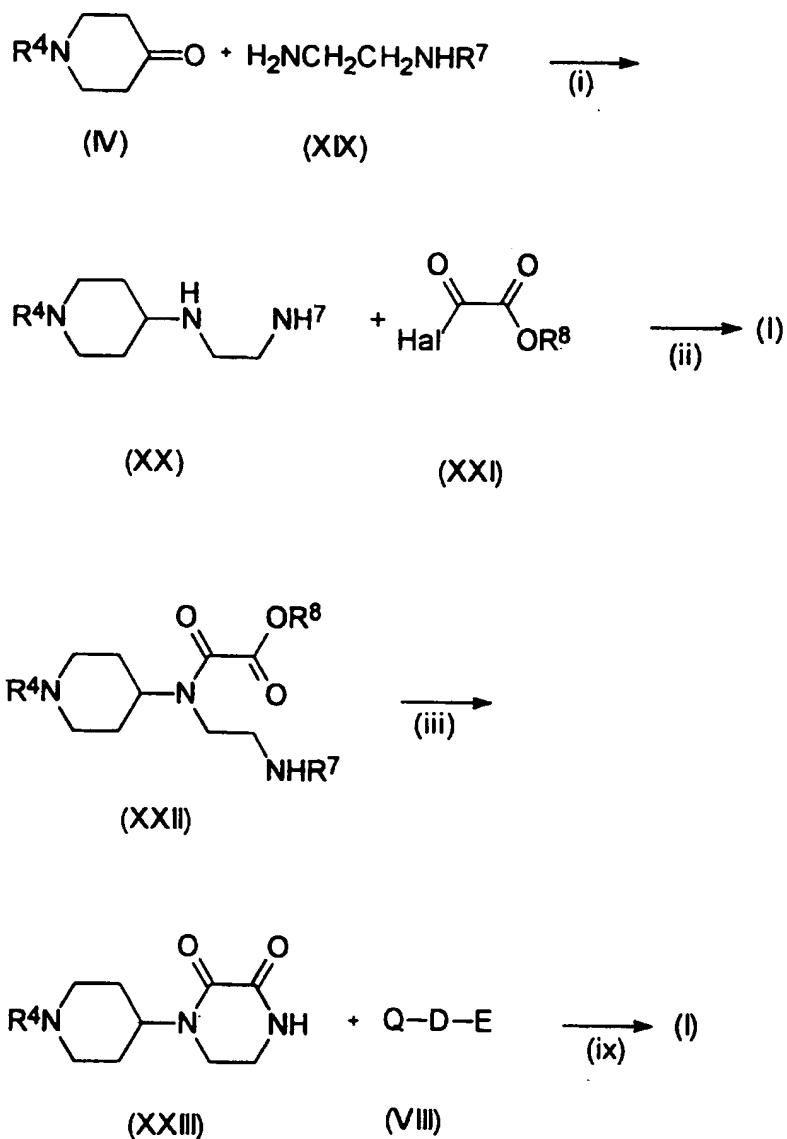
次いで、工程 (ii) において、式 (XVII) の化合物と、式 (VIII) の化合物とを、塩基の存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、DMF、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン）中で反応させ、必要により保護基を除去することにより式 (I) の化合物を合成することができる。この反応に用いられる塩基としては、スキームAの工程 (iii) で用いられるものが挙げられる。反応は、0.5～48時間、好ましくは0.5～12時間で、-78～100℃、好ましくは-30～50℃で行うことができる。

上記式 (XVII) の化合物は J. Chem. Soc. , 3874 ページ (1953 年) の記載に準じて合成することができる。

方法 (E)

式 (I) の化合物であって、XがCHを、YがNを表し、AがCHを表し、BおよびCがC=Oを表す化合物は、下記の製造法によっても製造することができる。

スキーム E



(上記スキーム中、

R^7 はアミノ基の保護基を表し、

R^8 は水素原子または低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル) を表し、

Hal はハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素) を表し、

R^4 はスキーム A で定義された意味を表す)

工程 (i) において、式 (IV) の化合物と式 (XIX) の化合物の反応は、上記スキーム D の工程 (i) に準じて実施することができる。

工程 (ii) において、式 (XX) の化合物と式 (XXI) の化合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、アセトニトリル）中で反応させることによって、式 (XXII) の化合物を得る。反応に用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。反応は、10分～24時間、好ましくは10分～12時間で、 $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

次いで、工程 (iii) において、式 (XXII) の化合物を、アミノ基の保護基の除去とともに閉環させて式 (XXIII) の化合物を得る。反応は、0.5～48時間、好ましくは1～24時間で、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

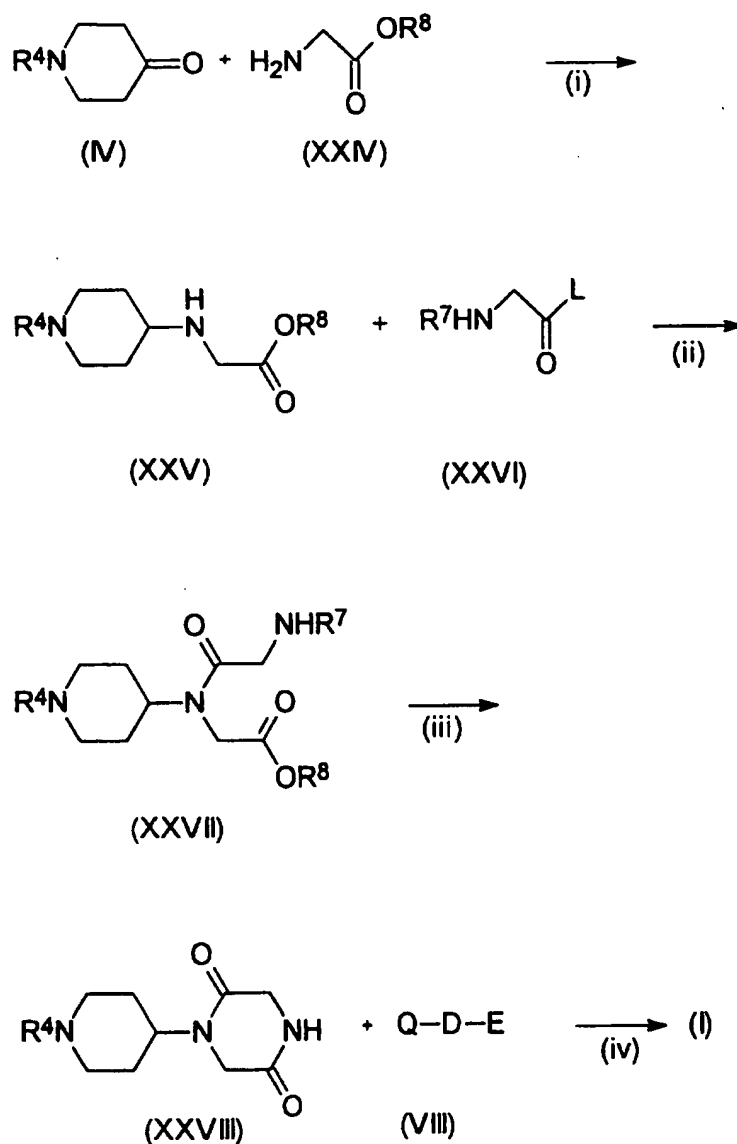
得られた式 (XXIII) の化合物を、次いで、式 (VIII) の化合物と、上記工程 (i) に準じて反応させて、式 (I) の化合物を得ることができる。

式 (XIX) の化合物は、Synthesis、1032ページ（1984年）の記載に準じて合成することができる。

方法 (F)

式 (I) の化合物であって、XがCHを、YがNを表し、AおよびCがC=Oを表し、BがCHを表す化合物は、下記の製造法によっても製造することができる。

スキーム F



(上記スキーム中、

Lはハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキルスルホニル
オキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ）、アリールスルホニルオキシ基

（例えば、p-トルエンスルホニルオキシ）を表し、

R⁷ および R⁸ はスキーム E で定義された意味を表す）

工程 (i) において、式 (IV) の化合物と、式 (XXIV) の化合物の反応は、上記スキーム D の工程 (i) に準じて実施することができる。

工程 (ii) において、式 (XXV) の化合物と、式 (XXVI) の化合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、DMF、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、ジオキサン）中で反応させ、式 (XXVII) の化合物を得る。この反応に用いられる塩基としては、スキーム A の工程 (iii) で用いられるものが挙げられる。反応は、0.5～48時間、好ましくは1～24時間で、-20～100℃、好ましくは0～80℃で行うことができる。

次いで、式 (XXVII) の化合物を、スキーム E の工程 (iii) に準じて反応させ、式 (XXVIII) の化合物を得ることができる。

そして、式 (XXVIII) の化合物と式 (VIII) の化合物とをスキーム E の工程 (iv) に準じて反応させ、式 (I) の化合物を得ることができる。

なお、以上の製造法において、合成順序は、反応に関与しない官能基において副反応が生じないように決定され、また、好ましくない反応が進行しないよう官能基は適当な保護基で保護されていてもよいことは、当業者に明らかな事項であろう。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、血小板膜蛋白である GPIIb/IIIa と、フィブリノーゲンとの結合を阻害することによって血小板の凝集を阻害する。従って、本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩は、血小板の凝集により起こる血栓性の疾患、特に脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症などの疾患、の治療および予防に有効である。

本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与す

ることができる。

従って、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注などの注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等のいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、澱粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%、程度である。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、血栓性疾患の治療のためには、通常成人1日1人当たり約0.1～1000mg、好ましくは1～200mg、の投与量であり、これを一日1回または数回に分けて投与することができる。

実施例

本発明を以下の実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

2-4-[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]

ル] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1-t-ブトキシカルボニル-4-オキソピペリジン (2.985 g) と 2-オキソピペラジン (1.5 g) とをメタノール (25 ml) に溶かし、モレキュラーシーブ 3A (2.5 g) と 1N エタノール-塩酸 (2.5 ml) とを加え、45 分間攪拌した。次いで氷冷下に水素化シアノホウ素ナトリウム (945 ml) を 3 回に分けて加え、室温で 5 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸ニチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g、クロロホルム：メタノール = 30 : 1 ~ 10 : 1) にて精製して、4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジンを 1.448 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (2H, m)、1.46 (9H, s)、1.80 (2H, brd)、2.46 (1H, tt, $J=3.6, 11.2$ Hz)、2.7~2.8 (4H)、3.27 (2H, s)、3.35 (2H, td, $J=3.0, 5.2$ Hz)、4.12 (2H, brs)、6.06 (1H, s)。

EIMS (m/z) : 283 (M^+)

(b) ナトリウム (35 mg) とトルエン (10 ml) との混合物を 110 ~ 120°C に加温し、よく攪拌してナトリウムを粒状にし、上記 (a) で得られた化合物 (430 mg) を加え、3 時間加熱還流した。60°C 程度に冷却した後、ジ-*n*-ブチル [(4-クロロアセチル-o-フェニレン) ジオキシ] ジアセテート (1 g) を加え、3 時間加熱還流を行った。冷却後、酢酸エチルによって希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g、クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製して、ジ-*n*-ブチル [[4-[[4-(1-t-ブトキシカル

— 21 —

ボニルピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル]
-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを116mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s)、1.47 (9H, s)、
1.48 (9H, s)、1.65 (2H, m)、1.82 (2H, brd)、
2.47 (1H, m)、2.75 (2H, m)、2.84 (2H, m)、3.3
6 (4H, m)、4.13 (2H, brs)、4.64 (2H, s)、4.68
(2H, s)、4.76 (2H, s)、6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)、
7.48 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)、7.60 (1H, dd, $J=1.9$,
8.3Hz)。

EIMS (m/z): 661 (M^+)

(c) 上記(b)で得られた化合物(115mg)を、トリフルオロ酢酸(1.
5ml)とアニソール(0.1ml)との混液に加え、室温下で2時間反応を行
った。その後、氷冷下で、ジイソプロピルエーテル(10ml)を加え、生じた
沈殿を濾取し、乾燥して、標記化合物を111mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) δ : 1.61 (2H, q, $J=3.3$
Hz)、2.15 (2H, brd)、2.78 (1H, brt)、2.90 (2
H, brt)、3.04 (2H, m)、3.39~3.51 (6H)、4.64
(2H, s)、4.68 (2H, s)、4.97 (2H, s)、7.01 (1H,
d, $J=8.4\text{Hz}$)、7.45 (1H, s)、7.74 (1H, d, $J=8$,
4Hz)。

SIMS (m/z): 450 ($M^+ + 1$)

実施例2

[1-[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]
アセチル] ピペリジン-4-イル] オキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

(a) ジー t-ブチル [(4-クロロアセチル-o-フェニレン) ジオキシ]

ジアセテートに代えてプロモ酢酸エチルエステルを用いた以外は実施例1 (b) と同様の方法によってエチル [4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセテートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.40 (2H, m)、1.46 (9H, s)、1.80 (2H, brd)、2.45 (1H, m)、2.74 (2H, brt)、2.82 (2H, brt)、3.33 (2H, s)、3.39 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$)、4.12 (2H, s)、4.20 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 369 (M^+)

(b) 上記(a)で合成した化合物(360mg)をエタノール5mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加え、室温下で3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、水を加え、1N塩酸でpHを4.0に調整した。その後、凍結乾燥を行い、[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]酢酸・塩酸塩(349mg)を得て、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.46 (9H, s)、1.60 (2H, qd, $J=4.3, 12.6\text{ Hz}$)、2.12 (2H, brd)、2.87 (2H, brt)、3.42 (1H, brt)、3.55 (2H, brt)、3.67 (2H, brt)、3.89 (2H, s)、4.00 (2H, s)、4.18~4.27 (2H, brs)。

(c) 上記(b)で合成した化合物(151mg)を塩化メチレン(3ml)に溶かし、それに1-ヒドロキシベンズotリアゾールと、ベンゾotリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(195mg)とを加え、50分間攪拌した。次いで*t*-ブチル 4-ピペリジニルオキシアセテート(90mg)の塩化メチレン溶液(2ml)とジ

イソプロピルエチルアミン (0.14 ml) とを加え、室温下で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、クロロホルム：メタノール=30：1) にて精製して、 t -ブチル [[1-[4-(1- t -ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]アセチル]ピペリジン-4-イル]オキシアセテートを170 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m)、1.46 (9H, s)、1.48 (9H, s)、1.69 (2H, m)、1.77~1.95 (4H, m)、2.44 (1H, m)、2.74 (2H, brt)、2.82 (2H, m)、3.23~3.45 (6H)、3.62~3.71 (2H, m)、3.84 (1H, m)、3.98 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$)、4.02 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$)、4.08 (1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$)、4.12 (2H, brs)、4.31 (1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 538 (M^+)

(c) 上記(c)で得られた化合物を、実施例1(c)と同様の方法で処理して、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.53~1.71 (2H, m)、1.97~2.10 (4H, m)、2.50 (2H, brd)、3.11~3.24 (4H, m)、3.31 (1H, m)、3.66~3.87 (8H)、4.00 (1H, m)、4.17 (2H, s)、4.28 (2H, s)、4.46 (2H, s)。

SIMS (m/z): 383 ($M^+ + 1$)

実施例3

[[4-[[4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]アセチル]-
-o-フェニレン]ジオキシ]ジ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1- t -ブトキシカルボニル-4-オキソピペリジンと1-ベンジルピ

ペラジンとを用いた以外は実施例1 (a) と同様の方法によって1-ベンジル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) ピペラジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.80 (2H, brd)、2.35 (1H, m)、2.40~2.75 (10H)、3.50 (2H, s)、4.12 (2H, brs)、7.30 (5H, m)。

EIMS (m/z): 359 (M^+)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (2.75 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶かし、炭酸水素ナトリウム (1.91 g) を加え、更に氷冷下クロルギ酸ベンジル (2.04 ml) を加えた。室温で攪拌し、更にクロルギ酸ベンジルを4時間後に0.8 ml、9時間後に1.0 mlを加え、一晩攪拌を行った。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120 g、クロロホルム~クロロホルム:酢酸エチル=1:4) にて精製して、1-ベンジロキシカルボニル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) ピペラジン (2.88 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.77 (2H, brd)、2.40 (1H, m)、2.51 (4H)、2.69 (2H, brt)、3.51 (4H, m)、4.12 (2H, brs)、5.13 (2H, s)、7.37 (5H, m)。

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (1.0 g) をエタノール (5 ml) に溶かし、1Nエタノール-塩酸溶液 (5 ml) と、パラジウム-黒 (50 mg) とを加え、常圧下に3時間接触還元を行った。触媒を濾去し、濾液を濃縮した後、残渣を水に溶かし、イオン交換樹脂アンバライトIR-45 (OH^-) で溶液のpHを8に調整した。樹脂を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（30 g、1%トリエチルアミン含有クロロホルム：メタノール=20：1～2%トリエチルアミン含有クロロホルム：メタノール=10：1）にて精製して、4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）ピペラジン277 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.76 (2H, brd)、2.46 (1H, m)、2.69 (2H, brt)、2.82 (4H, m)、3.17 (4H, m)、4.12 (2H, brs)。

EIMS (m/z): 269 (M^+)

(d) 上記(c)で得られた化合物(135 mg)をDMF (2 ml)に溶かし、炭酸カリウム(138 mg)とジ-*t*-ブチル [(4-クロロアセチル-*o*-フェニレン) ジオキシ] ジアセテート(275 mg)とを加え、室温下で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=40：1)で精製して、ジ-*t*-ブチル [[4-[[4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）ピペラジン-1-イル] アセチル]-*o*-フェニレン] ジオキシ] ジアセテートを213 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.47 (9H, s)、1.48 (9H, s)、1.82 (2H, brd)、2.37 (1H, m)、2.55～2.76 (10H)、3.74 (2H, s)、4.13 (2H, brs)、4.64 (2H, s)、4.67 (2H, s)、6.80 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.53 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、7.64 (1H, dd, $J=1.8, 8.5\text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 647 (M^+)

(e) 上記(d)で得られた化合物を、実施例1(c)と同様の方法で処理し

て、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 97 (2H, m)、2. 46 (2H, brd)、3. 15 (2H, brt)、3. 51~3. 72 (9H)、4. 85 (2H, brs)、4. 86 (2H, s)、4. 87 (2H, s)、4. 91 (2H, s)、7. 10 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7. 51 (1H, s)、7. 69 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

SIMS (m/z): 436 ($M^+ + 1$)

実施例4

ジエチル [[4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル]-o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート

ジ-*t*-ブチル [(4-クロロアセチル-o-フェニレン) ジオキシ] ジアセテートに代えてジエチル [(4-クロロアセチル-o-フェニレン) ジオキシ] ジアセテートを用いた以外は実施例1 (b) および (c) の方法によって標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1. 31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、1. 32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2. 00 (2H, m)、2. 47 (2H, brd)、3. 18 (2H, brt)、3. 55~3. 76 (7H, m)、4. 03 (2H, s)、4. 33 (4H, q, $J=7\text{Hz}$)、4. 96 (2H, s)、5. 01 (2H, s)、5. 05 (2H, s)、7. 14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7. 59 (1H, s)、7. 79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

SIMS (m/z): 506 ($M^+ + 1$)

実施例5

4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸

ジ-*t*-ブチル [(4-クロロアセチル-o-フェニレン) ジオキシ] ジア

セテートに代えて *t*-ブチル 4-ブロモアセチルフェノキシアセテートを用いた以外は実施例 1 (b) および (c) の方法によって標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.85~1.95 (2H, m)、2.27~2.30 (2H, m)、3.05~3.11 (2H, m)、3.15~3.21 (1H, m)、3.40~3.42 (2H, m)、3.51~3.60 (4H, m)、3.72 (2H, s)、4.79 (2H, s)、4.93 (2H, s)、7.06 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、8.01 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

SIMS (m/z): 376 ($M^+ + 1$)

実施例 6

[[1- [4- (ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] アセチル] ピペリジン-4-イル] オキシ酢酸・トリフルオロ酢酸塩

[4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] 酢酸・塩酸塩に代えて [4- (4-*t*-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] 酢酸を用いた以外は実施例 2 (c)、(d) と同様の方法によって標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.60~1.73 (2H, m)、1.84~1.96 (3H, m)、2.10~2.20 (2H, m)、2.68~2.97 (4H, m)、3.05~3.30 (7H, m)、3.42~3.48 (2H, m)、3.55~3.62 (2H, m)、3.67~3.75 (2H, m)、3.80~3.90 (2H, m)、4.16 (2H, s)、4.24 (2H, s)。

SIMS (m/z): 369 ($M^+ + 1$)

実施例 7

n-ブチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート・塩酸塩

(a) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-オキソピペリジン (9.06 g) と 2,6-ジオキソピペラジン (3.99 g) とを 1,2-ジクロロエタン (170 ml) に溶かし、酢酸 (20 ml) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (9.64 g) とを加え、室温で 17 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、次いで、炭酸水素ナトリウムを加えて酢酸を中和した。その後、反応液を分液ロートに移し、水層と有機層を分離した。水層からクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (350 g、クロロホルム〜クロロホルム：メタノール=60：1) にて精製した。得られた結晶に *n*-ヘキサンを加え、結晶を濾取することにより、4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,6-ジオキソピペラジンを 6.46 g (62%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35~1.52 (11H)、1.77 (2H, brd)、2.58 (1H, tt, $J=3.6, 11.4\text{ Hz}$)、2.73 (2H, brt)、3.46 (4H, s)、4.15 (2H, brs)、8.02 (1H, s)。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (3.57 g) をジメチルホルムアミド (60 ml) に溶かし、室温で水素化ナトリウム (約 60% oil suspension、0.72 g) を加え、10 分間攪拌した。氷冷下、反応液に *n*-ブチル 4-ブROMOアセチルフェノキシアセテート (4.35 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g、ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製して、*n*-ブチル 4-[[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,6-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フ

エノキシアセテートを4.67 g (71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、1.30~1.53 (13H)、1.56~1.70 (2H, m)、1.83 (H, brd)、2.64 (1H, tt, $J=3.3, 11.3\text{ Hz}$)、2.77 (2H, brt)、3.64 (4H, s)、4.16 (2H, brs)、4.22 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、4.70 (2H, s)、5.14 (2H, s)、6.97 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、7.95 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)。

EIMS (m/z): 545 (M^+)

(c) 上記(b)で得られた化合物(4.67 g)に氷冷下、アニソール(7 ml)と、トリフルオロ酢酸(20 ml)と、塩化メチレン(10 ml)とを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200 g、クロロホルム:メタノール=10:1~7:1)にて精製して、淡黄色の結晶(4.15 g)を得た。この結晶を、下記の実施例8の加水分解反応に用いた。また、この結晶(1.02 g)にn-ブタノール(6 ml)とクロロホルム(18 ml)とを加え、氷冷下、塩酸ガスを吹き込みながら20分間攪拌した。更に室温で1時間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣にエーテルを加え、結晶を濾取することにより、標記化合物を0.618 g (52%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.76~0.85 (3H, m)、1.16~1.29 (2H, m)、1.50~1.62 (2H, m)、1.65~1.79 (2H, m)、2.16 (2H, brd)、2.94~3.10 (3H)、3.52 (2H, brd)、3.74~3.87 (4H, m)、4.15~4.23 (2

- 30 -

H, m)、4.80~4.89 (2H, m)、5.20~5.28 (2H, m)、
6.90~7.09 (2H, m)、7.93~8.03 (2H, m)。

EIMS (m/z) : 445 (M^+)

実施例8

4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2,6-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸・塩酸塩

実施例7(c)で得られた淡黄色の結晶(0.312g)に、氷冷下で5N塩酸(7ml)を加え、室温まで昇温しながら16時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をHPカラム(150cc、水~5%アセトン水)で精製し、凍結乾燥することにより標記化合物を0.103g(35%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.57~2.73 (2H, m)、2.10 (2H, brd)、2.84~3.03 (3H)、3.45 (2H, brd)、3.74 (4H, s)、4.50 (2H, s)、5.21 (2H, s)、6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

EIMS (m/z) : 389 (M^+)

実施例9

N-ブチル 4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート・塩酸塩

(a) 2,6-ジオキソピペラジンに代えてN-ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン・塩酸塩を用いた以外は実施例1(a)と同様の方法によってN-ベンジルオキシカルボニル-N'-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)エチレンジアミンを14.7g(87%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13~1.27 (2H, m)、1.45 (9H, s)、1.81 (2H, brd)、2.52~2.63 (1H, m)、2.44 (1H, m)、2.74 (2H, brt)、2.82 (2H, m)、2.

7.0~2.86 (4H, m)、3.22~3.33 (2H, m)、4.00 (2H, brs)、5.10 (2H, s)、5.19 (1H, brs)、7.29~8.29 (5H, m)。

EIMS (m/z) : 377 (M^+)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (10.6 g) を塩化メチレン (140 ml) に溶かし、トリエチルアミン (4.7 ml) を加えた。氷冷下、クロログリオキシル酸エチル (3.1 ml) を加え、30分間攪拌した。氷冷下、反応液に水 (140 ml) を加えた後、分液ロートに移し、水層と有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g、ヘキサン：酢酸エチル=2：1~3：2) にて精製して、エチル N-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) アミノグリオキシレートを得た。12.3 g (93%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.47 (9H, s)、1.69~1.83 (4H, m)、2.55~2.82 (2H, m)、3.37~3.50 (5H)、4.09~4.30 (2H, m)、4.36 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、5.10 (2H, s)、5.21 (1H, brs)、7.35 (5H, s)。

FDMS (m/z) : 478 ($M^+ + 1$)

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (8.12 g) をエタノール (85 ml) に溶かし、10%パラジウム-炭素 (270 mg) を加え、常圧下で4分間接触還元を行った。触媒を濾去した後、溶媒を留去することにより、4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソピペラジンを6.76 g得、これを精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.46 (9H, s)、1.60~1.74 (4H, m)、2.86 (2H, brs)、3.41~3.47 (2H, m)、3.49~3.55 (2H, m)、4.20 (2H, brd)、4.43~4.53 (1H, m)。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

(d) 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,6-ジオキソピペラジンに代えて上記(c)で得られた化合物を用いた以外は実施例1(b)と同様の方法によって*n*-ブチル 4-[[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシアセテートを2.59g((b)の化合物からの収率59%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)、1.36 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.54~1.70 (4H)、1.74 (2H, brd)、2.83 (2H, brt)、3.51~3.62 (4H, m)、4.15~4.32 (4H)、4.66 (1H, tt, $J=3.4, 12.8\text{Hz}$)、4.71 (2H, s)、4.93 (2H, s)、6.97 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)、7.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

FDMS (m/z): 545 (M^+)

(e) 上記(d)で得られた化合物を、実施例1(c)と同様の方法で処理して、標記化合物を0.298g(52%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、1.25 (2H, m)、1.58 (2H, m)、1.97~2.07 (4H, m)、3.07~3.19 (2H, m)、3.54 (2H, brd)、3.67 (4H, s)、4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、4.45~4.54 (1H, m)、4.86 (2H, s)、5.02 (2H, s)、7.05 (2H, d, $J=9.$

2 Hz)、7.97 (2H, d, $J=9.2$ Hz)。

SIMS (m/z) : 446 ($M^+ + 1$)

実施例10

4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシ酢酸・塩酸塩

実施例9で得られた化合物を、実施例8と同様の方法で処理して、標記化合物を0.211g (68%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD) δ : 2.25~2.34 (2H, m)、2.36~2.51 (2H, m)、3.40~3.54 (2H, m)、3.81~4.01 (6H)、4.87 (1H, brt)、4.97 (2H, s)、5.23 (2H, s)、7.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.38 (1H, brs)、8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

SIMS (m/z) : 390 ($M^+ + 1$)

実施例11

n-ブチル 4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシアセテート・トリフルオロ酢酸塩

(a) 2,6-ジオキソピペラジンに代えて、グリシンエチルエステル・塩酸塩を用いた以外は実施例1(a)と同様の方法によってエチル (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) アミノアセテートを9.79g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19~1.31 (5H)、1.45 (9H, s)、1.86 (2H, brd)、2.62~2.71 (1H, m)、2.80 (2H, brs)、3.43 (2H, s)、4.04 (2H, brd)、4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz)。

EIMS (m/z) : 286 (M^+)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (9.38 g) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (26.1 g) と N-メチルモルホリン (7.6 ml) とを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に室温で、N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (6.86 g) のジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液を加え、更に19時間攪拌した。氷冷下、反応液に0.2N塩酸を加えた後、分液ロートに移し、水層と有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾去した。濾液を留去し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (350 g、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製して、エチル N-(ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル)-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) アミノアセテートを14.4 g (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24~1.55 (13H)、1.62~1.81 (4H, m)、2.65~2.84 (2H, m)、3.61~3.7、4.57~4.67 (1H, 2×m)、3.86~4.00 (3H)、4.05~4.32 (5H)、5.12, 5.13 (2H, 2×s)、5.73, 5.80 (1H, brs)、7.28~7.39 (5H, m)。

SIMS (m/z): 478 ($M^+ + 1$)

(c) 上記 (b) で得られた化合物を、実施例3 (c) と同様の方法で処理した後、エタノールから再結晶することにより、4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,5-ジオキソピペラジンを6.31 g (85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42~1.70 (13H)、2.80 (2H, brt)、3.86 (2H, s)、4.23 (2H, brs)、4.5

8 (1H, tt, $J=4.4, 11.8$ Hz)、6.41 (1H, brs)。

EIMS (m/z): 297 (M^+)

(d) 上記(c)で得られた化合物を、実施例1(b)と同様の方法で反応させた後、氷冷下、反応液に酢酸(0.9ml)を加え、15分間攪拌した。次いで、氷冷下、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(150g、クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製した。得られた結晶にエーテルを加え、結晶を濾取することによりn-ブチル 4-[[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシアセテートを2.11g(70%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz)、1.36 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.54~1.72 (6H)、2.81 (2H, brt)、3.98 (2H, s)、4.10 (2H, s)、4.16~4.35 (4H)、4.60 (1H, tt, $J=4.1, 11.8$ Hz)、4.70 (2H, s)、4.79 (2H, s)、6.97 (2H, d, $J=8.7$ Hz)、7.93 (2H, d, $J=8.7$ Hz)。

EIMS (m/z): 545 (M^+)

(e) 上記(d)で得られた化合物(1.91g)に、氷冷下、アニソール(3.5ml)とトリフルオロ酢酸(14ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。氷冷下、反応液にイソプロピルエーテルを加え、上澄みを除いた後、エーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾取し、イソプロピルエーテルおよびエーテルで洗浄した後、乾燥することにより、標記化合物を2.11g(70%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz)、1.

3.7 (2H, m)、1.60~1.69 (2H, m)、1.96~2.16 (4H, m)、3.09~3.19 (2H, m)、3.52 (2H, brd)、4.09 (2H, s)、4.12 (2H, s)、4.21 (2H, t, $J=6.6$ Hz)、4.50 (1H, tt, $J=3.9, 11.7$ Hz)、4.84 (2H, s)、4.92 (2H, s)、7.05 (2H, d, $J=9.0$ Hz)、8.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz)。

EIMS (m/z) : 445 (M^+)

実施例12

4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシ酢酸・塩酸塩

実施例11で得られた化合物を、実施例8と同様の方法で処理して、標記化合物を0.417g (98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.92~2.01 (4H, m)、3.05~3.17 (2H, m)、3.53 (2H, brd)、4.11 (4H, s)、4.45~4.55 (1H, m)、4.58 (2H, s)、4.91 (2H, s)、7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

SIMS (m/z) : 390 ($M^+ + 1$)

実施例13

n-ブチル 4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]アセチル]フェノキシアセテート・二塩酸塩

n-ブチル (4-ブロモアセチル) フェノキシアセテートを用いた以外は実施例4と同様の方法によって合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz)、7.04 (2H, d, $J=9.0$ Hz)、4.87 (2H, s)、4.82 (2H, s)、4.21 (2H, t, $J=6.7$ Hz)、3.48~3.42 (4H, m)

— 37 —

、3.32～3.30 (2H, m)、3.04 (2H, dt, $J=2.7\text{ Hz}$, $J=2.3\text{ Hz}$)、2.93 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)、2.71 (1H, dcd, $J=3.5\text{ Hz}$, $J=6.7\text{ Hz}$, $J=13.8\text{ Hz}$)、2.15～2.10 (2H, m)、1.83～1.73 (2H, m)、1.67～1.60 (2H, m)、1.37 (2H, dt, $J=7.4\text{ Hz}$, $J=14.9\text{ Hz}$)、0.93 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)。

実施例 14

ニチル 4-[[4-ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート

ニチル (4-プロモアセチル) フェノキシアセテートを用いた以外は、実施例 4 と同様の方法によって合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CD) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.80～1.90 (2H, m)、2.20～2.27 (2H, m)、3.02～3.10 (3H, m)、3.20～3.23 (2H, m)、3.49～3.57 (4H, m)、3.61 (2H, bds)、4.25 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.82 (2H, s)、4.91 (2H, s)、7.04 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)、8.00 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)。

SIMS (m/z): 404 ($M^+ + 1$)

実施例 15

エチル 4-[[4-[1-(5-メチル-2-オキソジオキソール-4-イル) メチルピペリジン-4-イル]-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート

実施例 14 で得られた化合物 150mg を無水 DMF 5ml に溶解し、炭酸カリウム 98mg と 4-プロモメチル-5-メチル-2-オキソジオキソール 55mg とを加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で

2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機塩を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）にて精製した。得られた物質を1，4-ジオキサンに溶解し、1N HClを加え、一晚凍結乾燥して、標題化合物58mg（収率40％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.57~1.65 (2H, m)、1.83~1.86 (2H, m)、2.08~2.15 (2H, m)、2.11 (3H, s)、2.29~2.36 (1H, m)、2.33~2.86 (2H, m)、2.92~2.94 (2H, m)、3.32 (2H, s)、3.36~3.38 (4H, m)、4.28 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.69 (2H, s)、4.77 (2H, s)、6.95 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$)、7.95 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)。

FD (m/z): 515 (M^+)

実施例16

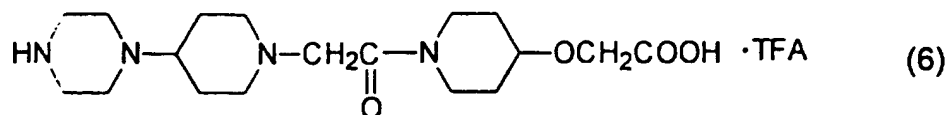
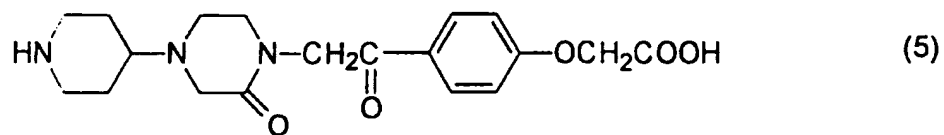
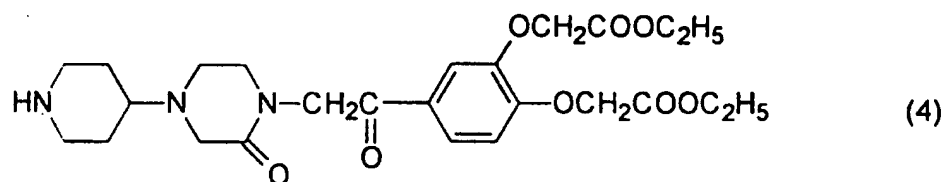
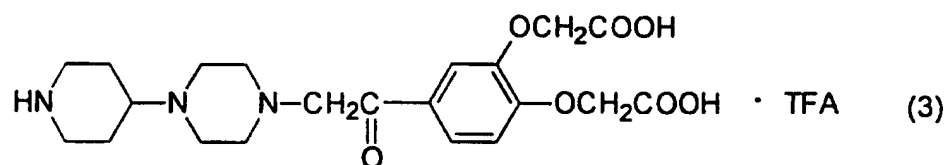
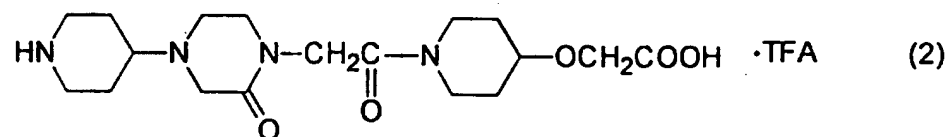
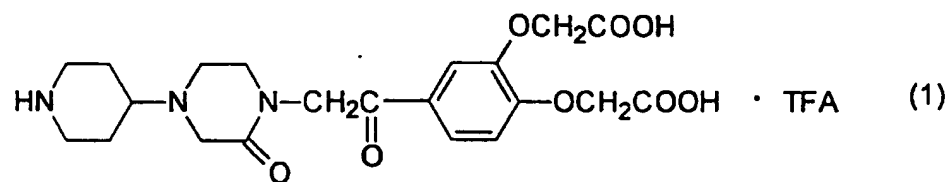
ε-[4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル]] フェニルプロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

ジフェニルメチル 3-(4-クロロアセチル) フェニルプロピオネートを用いた以外は、実施例1 (b) および (c) と同様の方法によって合成した。

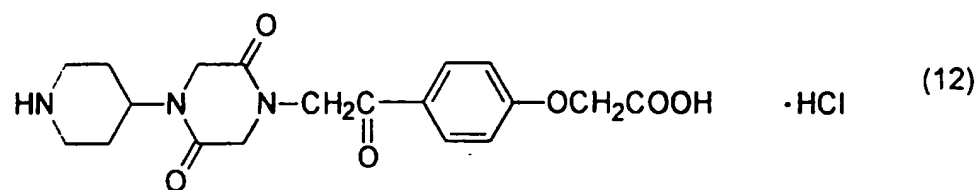
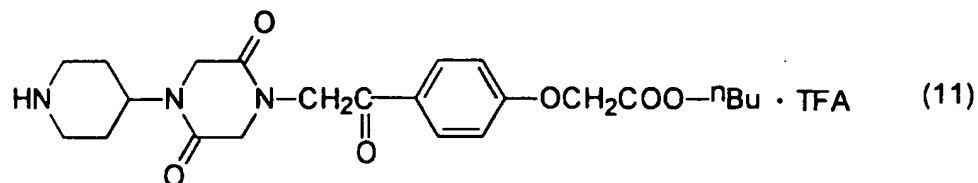
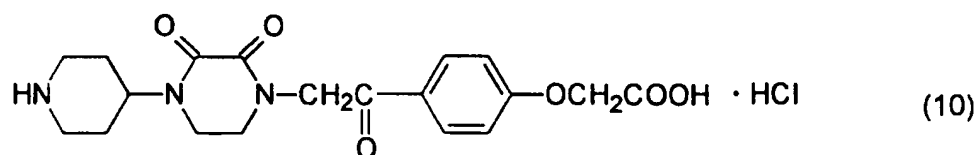
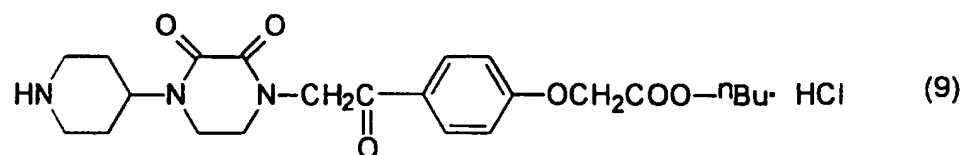
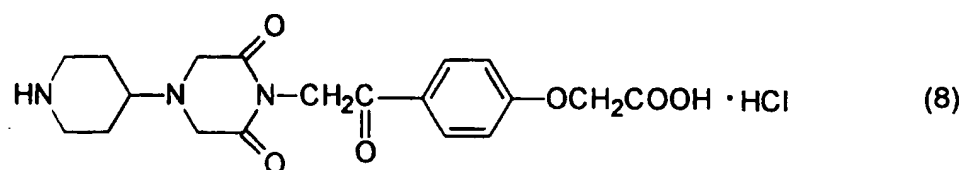
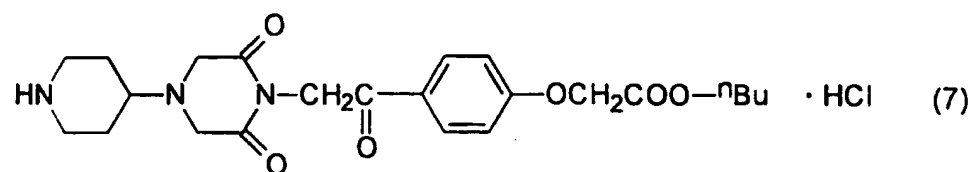
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.75~1.83 (2H, m)、2.29~2.36 (2H, m)、2.74 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)、3.03~3.21 (7H, m)、3.55~3.77 (6H, m)、5.02 (2H, s)、7.49 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)、7.98 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)。

MS (m/z): 373 (M^+)

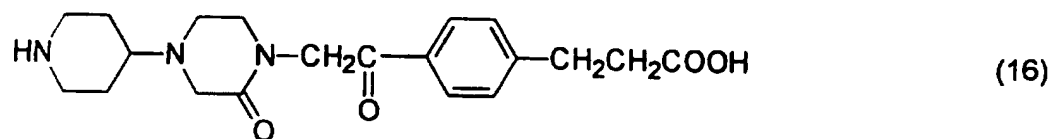
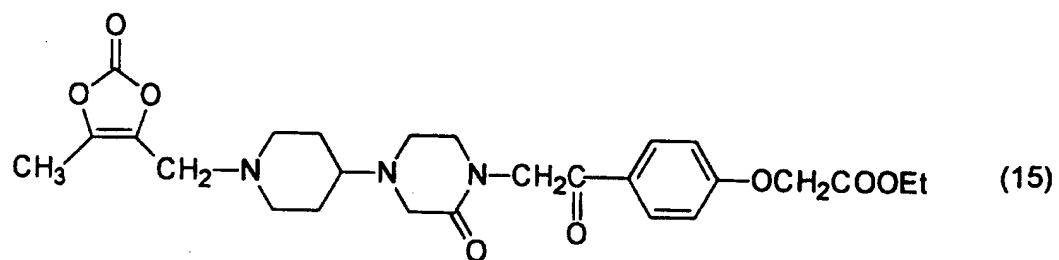
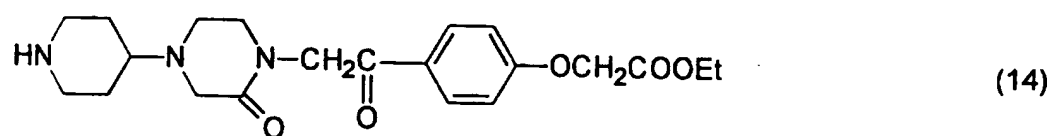
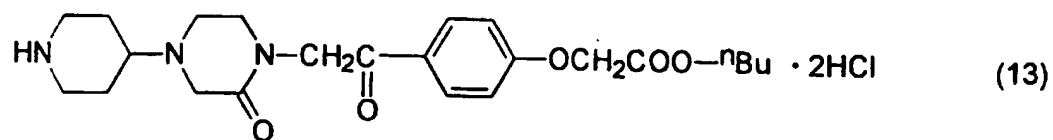
以上の実施例化合物の構造式を示せば以下の通りである。なお、化合物の番号は実施例の番号と一致する。



— 40 —



— 41 —



薬理試験 1 血小板凝集阻害作用

本発明による化合物の血小板凝集阻害作用を、ヒトPRP（多血小板血漿）を用いて検討した。

正常ヒト（男性）の静脈から3.8%クエン酸ナトリウム1容を添加した注射筒により血液9容を採取し、

170 x gで10分間室温にて遠心し、得られた上清を分離してPRPとした。

PRPを採取した残りの血液を2700 x gで15分間遠心し、上清を乏血小板血漿

（PPP）として分離した。

血小板凝集試験は、メバニクス社製のアグリゴメータ（PAM-8C）を用いて行った。被検物質は、50%DMSO-生理食塩水、50%メタノール-生理食塩水もしくは生理食塩水に溶かした。また、被検物質とPRPとのプレインキュベーション時間は2分間とした。凝集惹起剤ADP（CHRONO-PAR REAGENTS 384 AE: CHRONO-LOG Corp.）は、最終濃度5 μMとなるように生理食塩水で希釈して用いた。

血小板凝集阻害活性は、下記式から被検化合物を加えなかったときのADPによる血小板凝集作用に対する抑制率として求めた。

$$\text{血小板凝集阻害活性(\%)} = 1 - \left[\frac{\text{被検物質添加時のADP凝集率}}{\text{無添加時のADP凝集率}} \right] \times 100$$

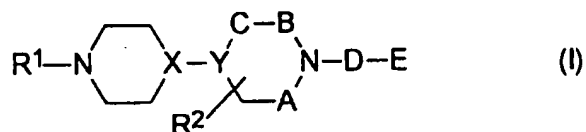
第1表

実施例化合物	I C ₅₀ (μM)
1	0. 055
2	0. 08
3	0. 15
4	0. 56
5	0. 032
6	2. 3
7	0. 24
8	0. 019
9	1. 2
10	0. 47
11	1. 1
12	1. 2
13	0. 049
14	0. 25
15	0. 3
16	0. 42

— 44 —

請 求 の 範 囲

1. 下記の一般式 (I) で表される化合物、並びに薬理学上許容されるそれらの塩および溶媒和物。



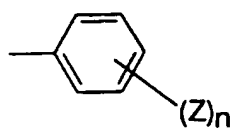
[上記式中、

A、B、およびCはCH₂またはC=Oを表し、

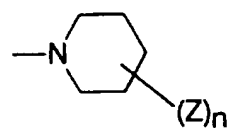
XおよびYは互いに異なってCHまたはNを表し、

Dは基—(CH₂)_k—または—(CH₂)_m—CO—を表し（ここで、kは1～4の整数を表し、mは0～3の整数を表す）、

Eは、下記の基 (II) または基 (III) を表し、



(II)



(III)

(ここで、nは1～3の整数を表し、Zは基—W—(CH₂)_p—COOR³を表し、ここで、Wは—O—または結合を表し、pは1～4の整数を表し、そしてR³は水素原子、低級アルキル、または生理的条件下で除去され得るエステル残基を表す)、そして

R¹は水素原子または低級アルキル基（この低級アルキル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、またはイミノ基、

もしくは低級アルキル基置換-2-オキソジオキソール-4-イル基で置換されていても良い)を表し、

R^2 は水素原子、低級アルキル基(この低級アルキル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルコキシカルボニル基で置換されていても良い)、フェニル基(このフェニル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い)、またはフェニル低級アルキル基(このフェニル基の1以上の水素原子は水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロ低級アルキル基で置換されていても良い)を表す。]

2. XがCHを表し、YがNを表す、請求項1記載の化合物。

3. AがC=Oを表し、かつBおよびCがCH₂を表すか、またはA、B、およびCのいずれか二つがC=Oを表し、残りの一つがCH₂を表す、請求項1記載の化合物。

4. Dが-(CH₂)_m-CO-を表す、請求項1記載の化合物。

5. mが0~3の整数を表す、請求項4記載の化合物。

6. Zが基-W-(CH₂)_p-COOR³(ここで、Wは-O-を表す)を表す、請求項1記載の化合物。

7. [[4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル]-o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸、

[[4-[[4-(ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] アセチル]-o-フェニレン] ジオキシ] ジ酢酸、

4-[[4-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]

アセチル] フェノキシ酢酸、

ジニチル [[4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] -o-フェニレン] ジオキシ] ジアセテート、

n-ブチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート、

4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸、

n-ブチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート、

4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸、

n-ブチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート、

4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシ酢酸、

n-ブチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート・二塩酸塩、および

ニチル 4- [[4- (ピペリジン-4-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] アセチル] フェノキシアセテート

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

8. 請求項1記載の化合物またはその薬理学上許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬理学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

9. 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項8記載の医薬組成物。

10. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる、請求項9記載の医薬組成物。

11. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項10記載の医薬組成物。
12. 請求項1記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを含んでなる、血栓性疾患の治療または予防法。
13. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項12記載の治療または予防法。
14. 血小板凝集阻害剤の製造のための、請求項1記載の化合物の使用。
15. 血栓性疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物の製造のための、請求項1記載の化合物の使用。
16. 血栓性疾患が、脳梗塞症、心筋梗塞症、狭心症、末梢性動脈閉塞症である、請求項15記載の治療または予防法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D211/58, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14,
C07D405/14, A61K31/445, A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D211/58, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14,
C07D405/14, A61K31/445, A61K31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-173870, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), July 29, 1991 (29. 07. 91) & EP, 382185, A & US, 5225402, A	1 - 16
A	EP, 542363, A (Glaxo Group Ltd.), May 19, 1993 (19. 05. 93)	1 - 16
A	GB, 1278166, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), June 14, 1972 (14. 06. 72), & DE, 2019820, A	1 - 16
A		1 - 16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 22, 1995 (22. 08. 95)

Date of mailing of the international search report

September 12, 1995 (12. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl.⁸ C07D211/58,
C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D405/14,
A61K31/445, A61K31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. Cl.⁸ C07D211/58,
C07D401/04, C07D401/06, C07D401/14, C07D405/14,
A61K31/445, A61K31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-173870, A(大塚製薬株式会社), 29. 7月 1991(29. 07. 91) &EP, 382185, A&US, 5225402, A	1-16
A	EP, 542363, A(Glaxo Group Ltd.), 19. 5月 1993(19. 05. 93)	1-16
A	GB, 1278166, A(Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.).	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 08. 95

国際調査報告の発送日

12. 09. 95

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

弘 實 謙 二



4 C 9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	14. 6月. 1972 (14. 06. 72) & DE, 2019820, A	1-16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.